

Génétique des Grossesses multiples

Jeanne Amiel

Département de Génétique et Unité INSERM U-1163
Hôpital Necker-Enfants Malades
Institut *Imagine*



Grossesses Multiples : Généralités

Loi de Hellin (1895)

Grossesses gémellaires spontanées: $1/89$

Grossesses triples spontanées: $1/89^2$

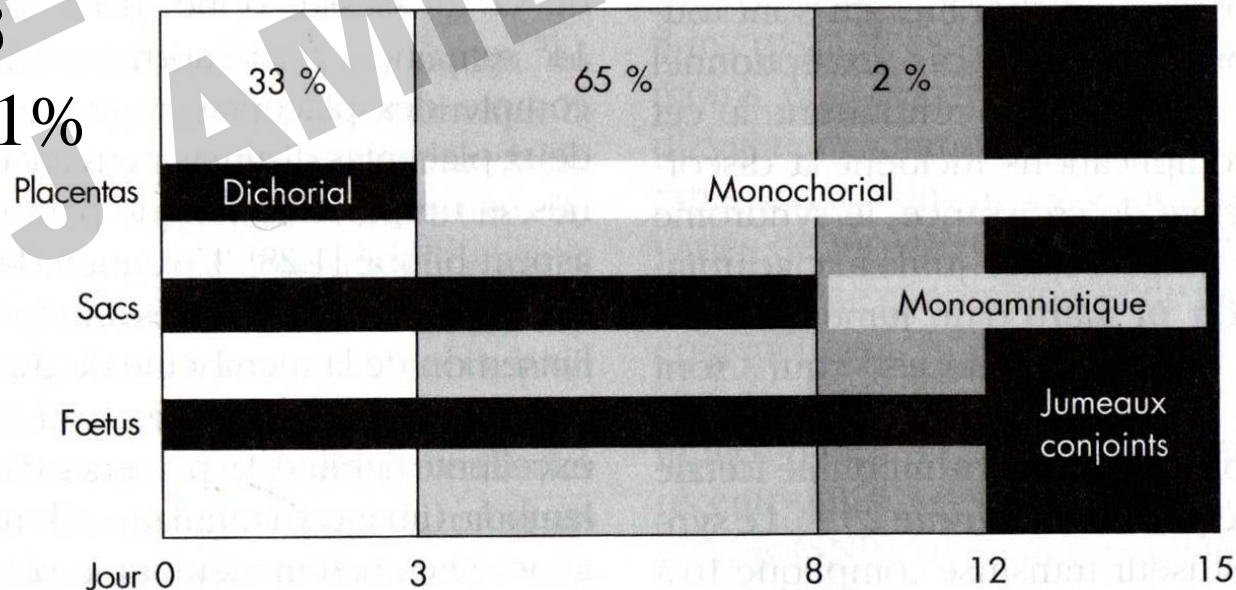
Grossesses de rang n spontanées: $1/89^{(n-1)}$

DZ/MZ: 2/1

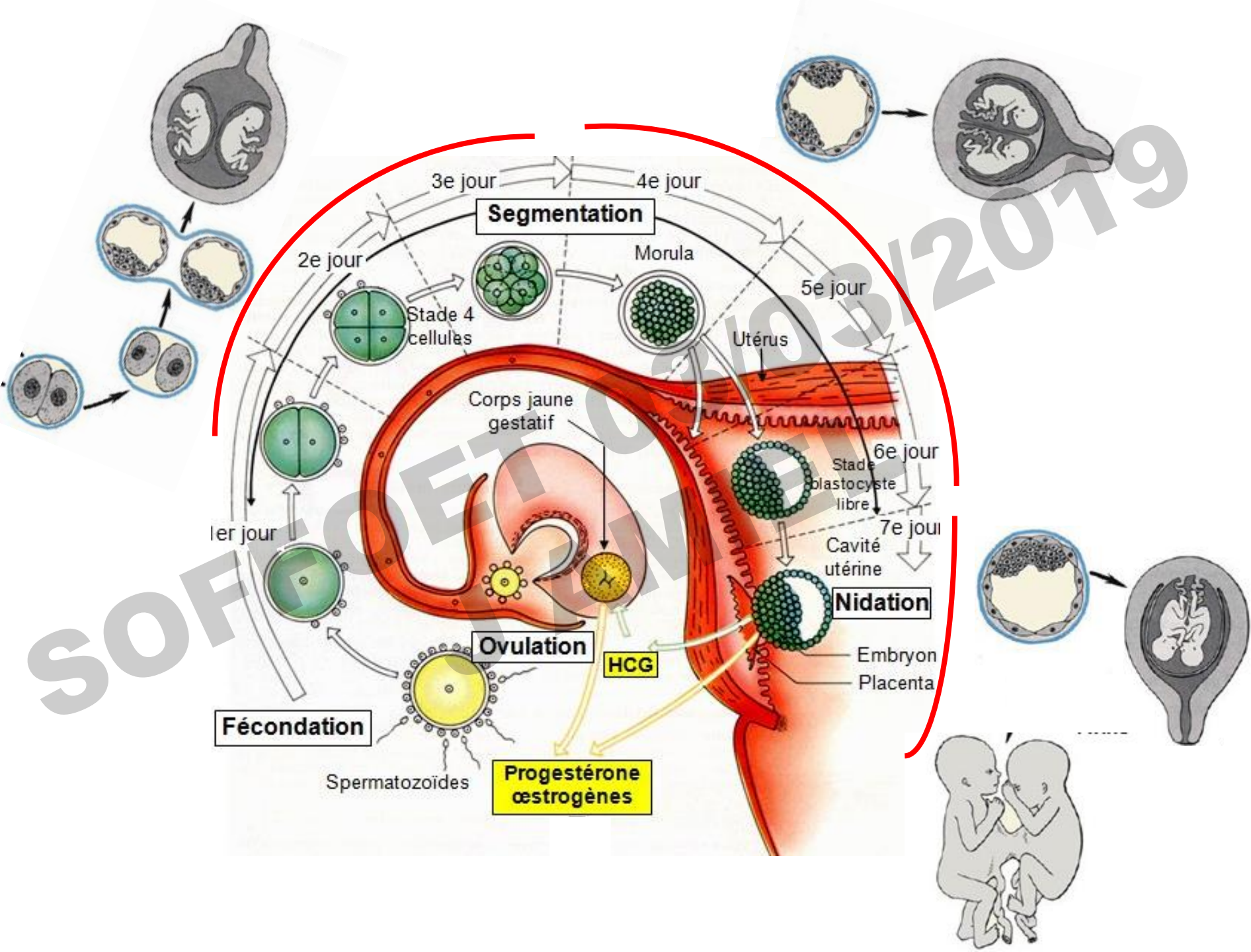
MZ, DC, DA : 1/3

MZ, MC, DA : 2/3

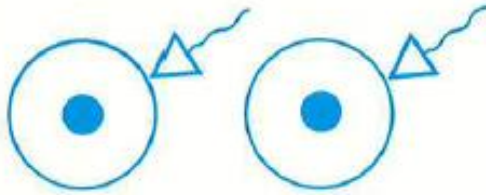
MZ, MC, MA : ~ 1%



(Les jumeaux et leur pédiatre. Progrès en Pédiatrie 2009)



Dizygotes : polyovulation



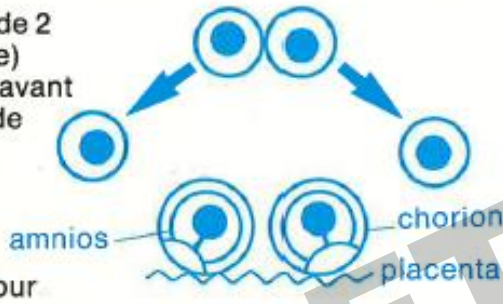
DZ

2/3

Monozygotes : polyembryonie

①

Ségrégation de 2 (ou groupe de) blastomères avant la formation de la morula



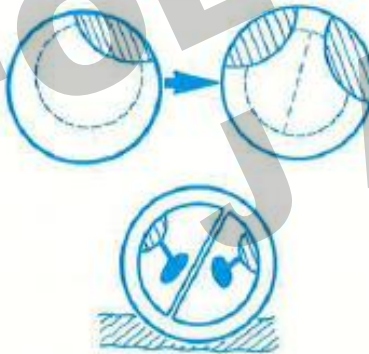
**Bichoriale
biamniotique**

MZ, BC, BA

1/3

②

Séparation en 2 masses du bouton embryonnaire dans un blastocyste



**Monochoriale
biamniotique**

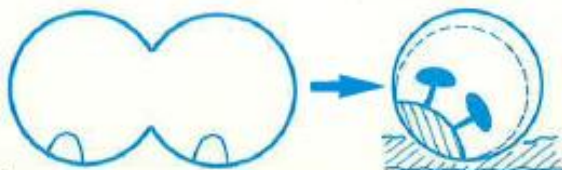
MZ, MC, BA

2/3

1/3

③

Division du disque embryonnaire



**Monochoriale
monoamniotique**

MZ, MC, MA

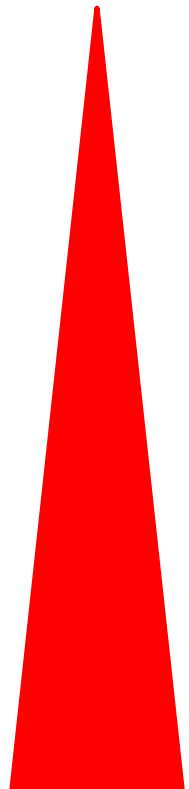
1%

1^{er} au 3^e jour

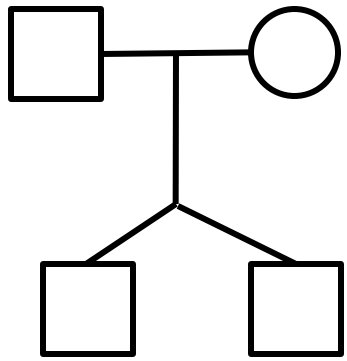
3^e au 8^e jour

8^e au 10^e jour

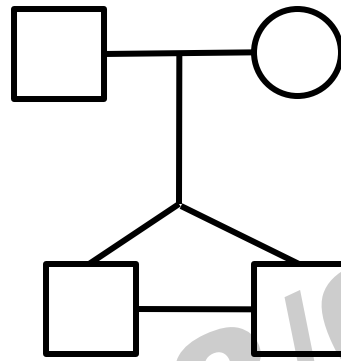
Les différents types de jumeaux



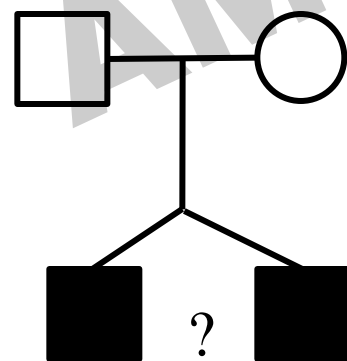
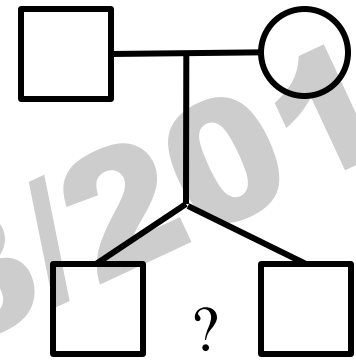
J. Frézal. *CM* 1981



Jumeaux DZ



Jumeaux MZ



Information capitale pour le conseil génétique

MZ ou DZ ? Les outils du généticien

- Placenta(s)
- Sexes
- Dermatoglyphes
- Groupes sanguins
- ADN : Marqueurs de séquence polymorphes (microsatellites, SNPs)

Résultat statistique

correspondant à la non détection de différences
avec un degré de confiance qui dépend de la méthode

- Grossesse sous clomid, BiBi
- Macrocéphalie ante et post natale + RDPM
- Mutation *de novo* de *mTOR*

SOFFOET 03/03/2019
J AMIEL

Jumeaux dizygotes

Prédisposition aux Grossesses Multiples

Gémellaire spontanée

DZ > MZ

DZ	MZ
<p>Ethnicité (1/11 Nigéria → 1/250 Japon)</p> <p>Age maternel</p> <p>PMA</p> <p>Prédisposition familiale + BMI et taille élevées</p> <p>Modèle monogénique (AD, pénétrance incomplète et limitée aux femmes)</p> <p>Rôle de l'environnement</p>	<p>Fréquence similaire (~ 3.5/ 1000)</p> <p>-</p> <p>PMA</p> <p>Prédisposition familiale -</p> <p>Excès de ♀</p> <p>Pas de prédisposition génétique (?)</p>

Médiateur(s) = Insulin growth factor (IGF)? FSH?

Prédisposition Génétique aux Grossesses Multiples

Variations significatives de fréquence
des grossesses multiples spontanées selon l'ethnie

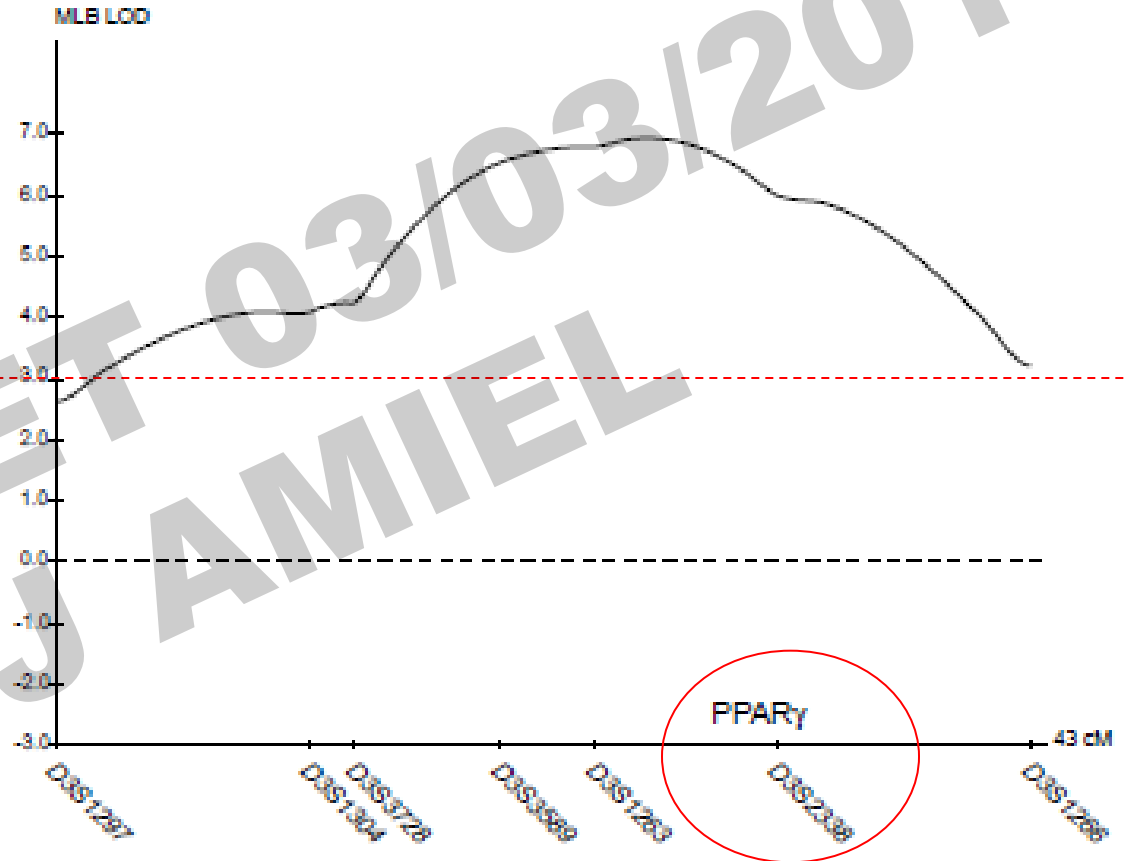
Asie : 6/1000

Afrique: 40/1000

A grossesses gémeillaires MZ spontanées semblables
3,5 à 4/1000

2/ Prédisposition familiale aux grossesses gémeillaires
dizygotes spontanées

A region on chromosome 3 is linked to dizygotic twinning



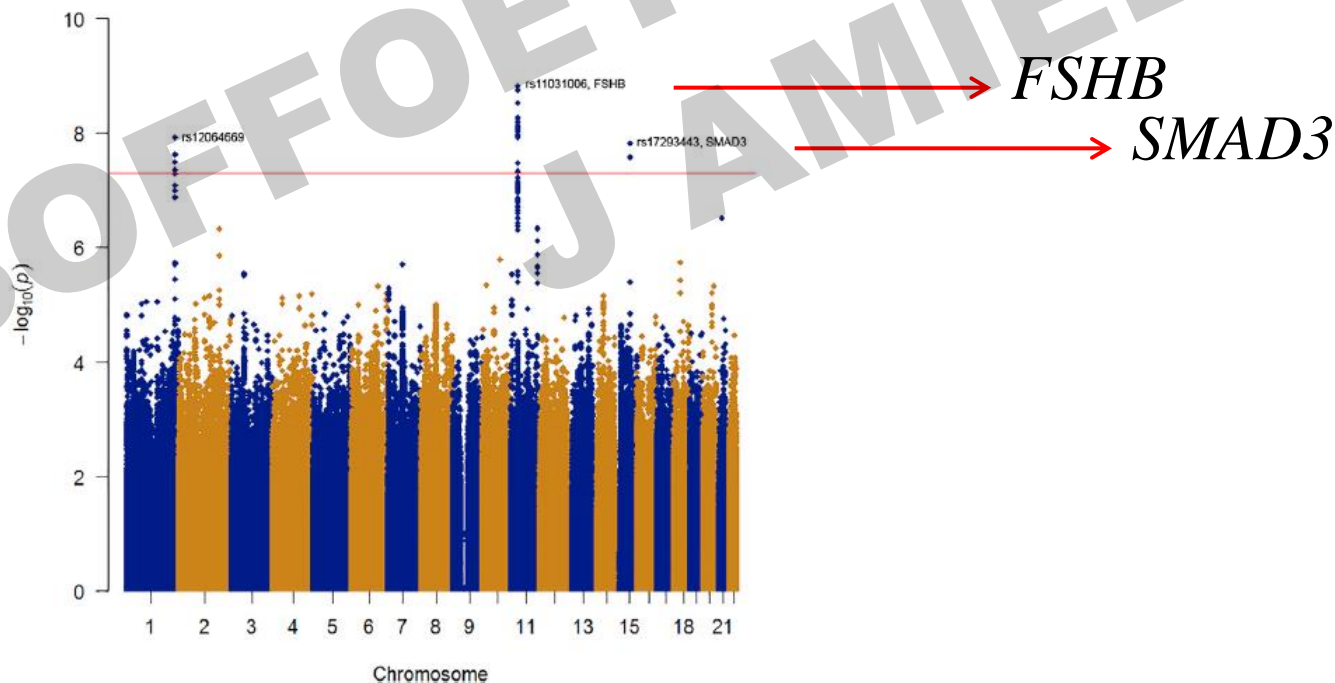
peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)

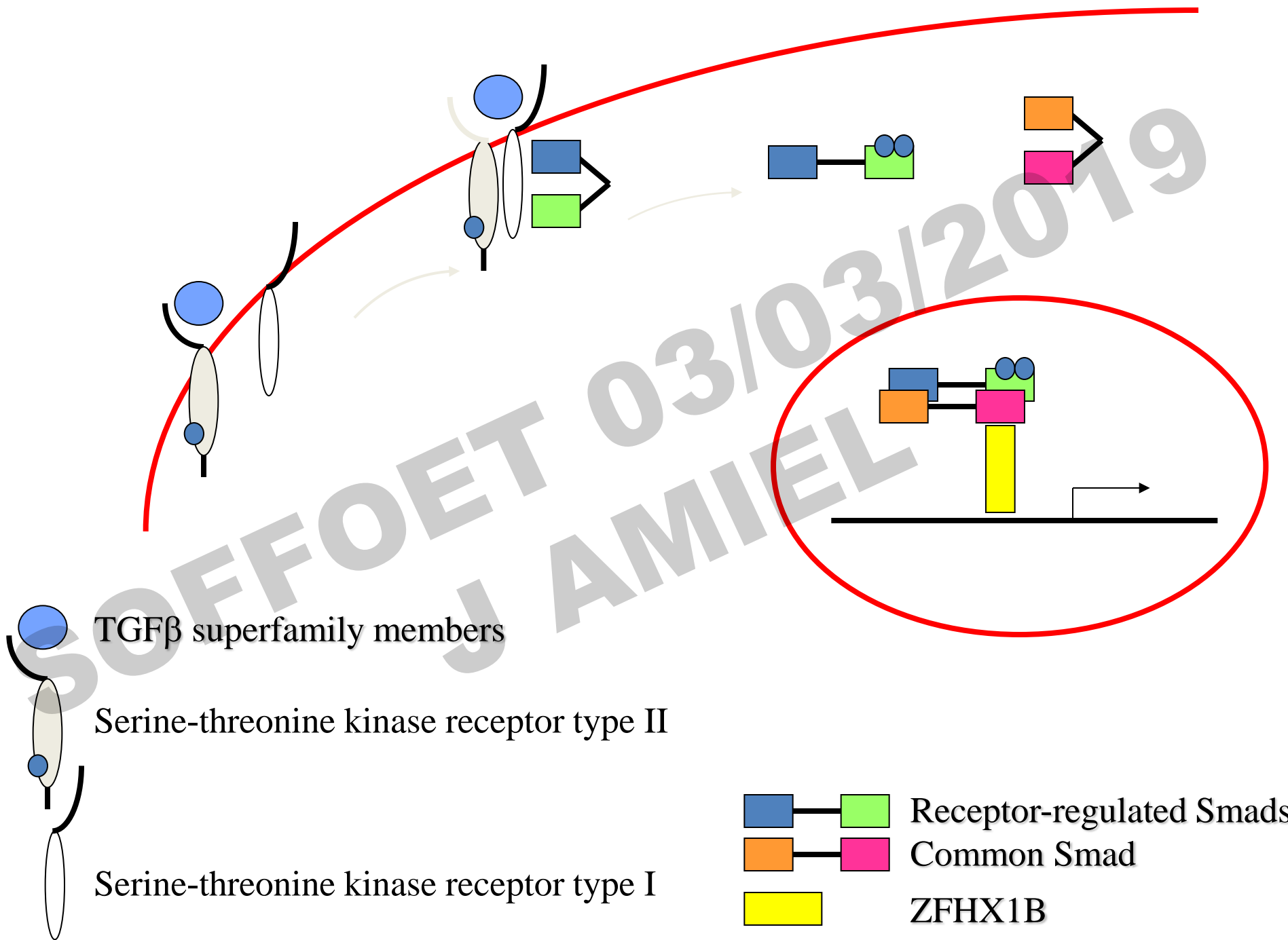
Busjahn et al. *Nature Genet* 2000

Identification of Common Genetic Variants Influencing Spontaneous Dizygotic Twinning and Female Fertility

Hamdi Mbarek,^{1,22,23,24,*} Stacy Steinberg,^{2,23} Dale R. Nyholt,^{3,4,23} Scott D. Gordon,⁴ Michael B. Miller,⁵ Allan F. McRae,^{4,6} Jouke Jan Hottenga,^{1,22} Felix R. Day,²¹ Gonneke Willemsen,^{1,22} Eco J. de Geus,^{1,22} Gareth E. Davies,⁷ Hilary C. Martin,⁸ Brenda W. Penninx,⁹ Rick Jansen,⁹ Kerrie McAloney,⁴ Jacqueline M. Vink,¹ Jaakko Kaprio,¹⁰ Robert Plomin,¹¹ Tim D. Spector,¹² Patrik K. Magnusson,¹³ Bruno Reversade,^{14,15,20} R. Alan Harris,¹⁶ Kjersti Aagaard,¹⁶ Ragnar P. Kristjansson,² Isleifur Olafsson,¹⁷ Gudmundur Ingi Eyjolfsson,¹⁸ Olof Sigurdardottir,¹⁹ William G. Iacono,⁵ Cornelis B. Lambalk,²⁰ Grant W. Montgomery,⁴ Matt McGue,⁵ Ken K. Ong,²¹ John R.B. Perry,²¹ Nicholas G. Martin,⁴ Hreinn Stefánsson,² Kari Stefánsson,² and Dorret I. Boomsma^{1,22,*}

GWAS in 1,980 mothers of spontaneous DZ twins and 12,953 control subjects.

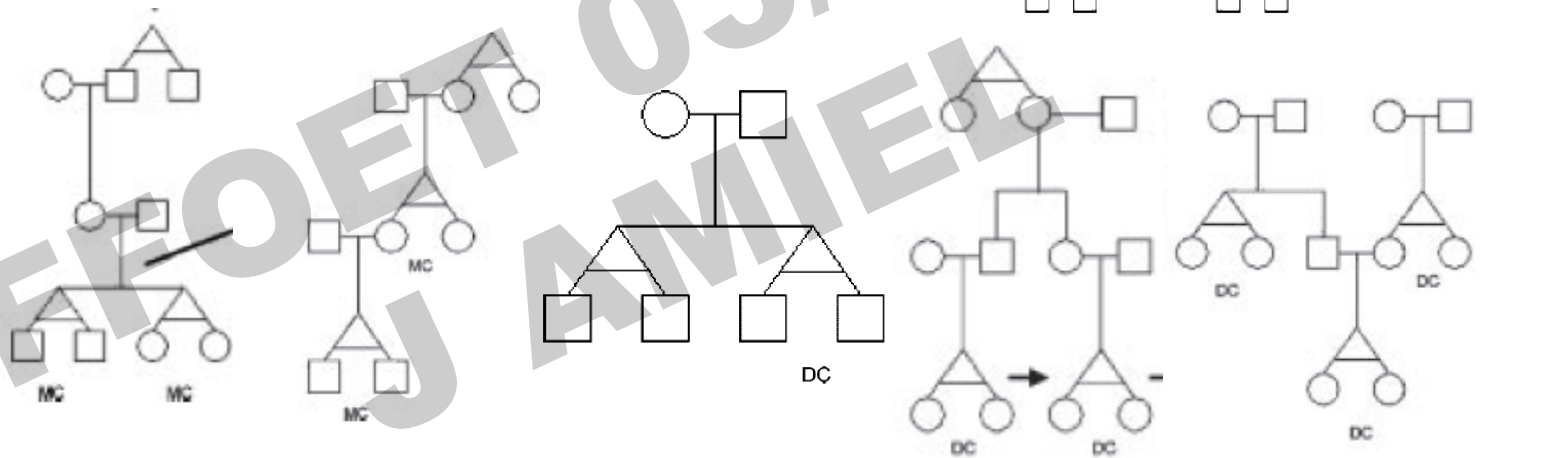




Prédisposition Génétique aux Grossesses Multiples

Rares familles de jumeaux MZ

- Rapportées
- Fréquence sous estimée (MZ, DC = DZ)
- Modèle AD (non restreint aux femmes)

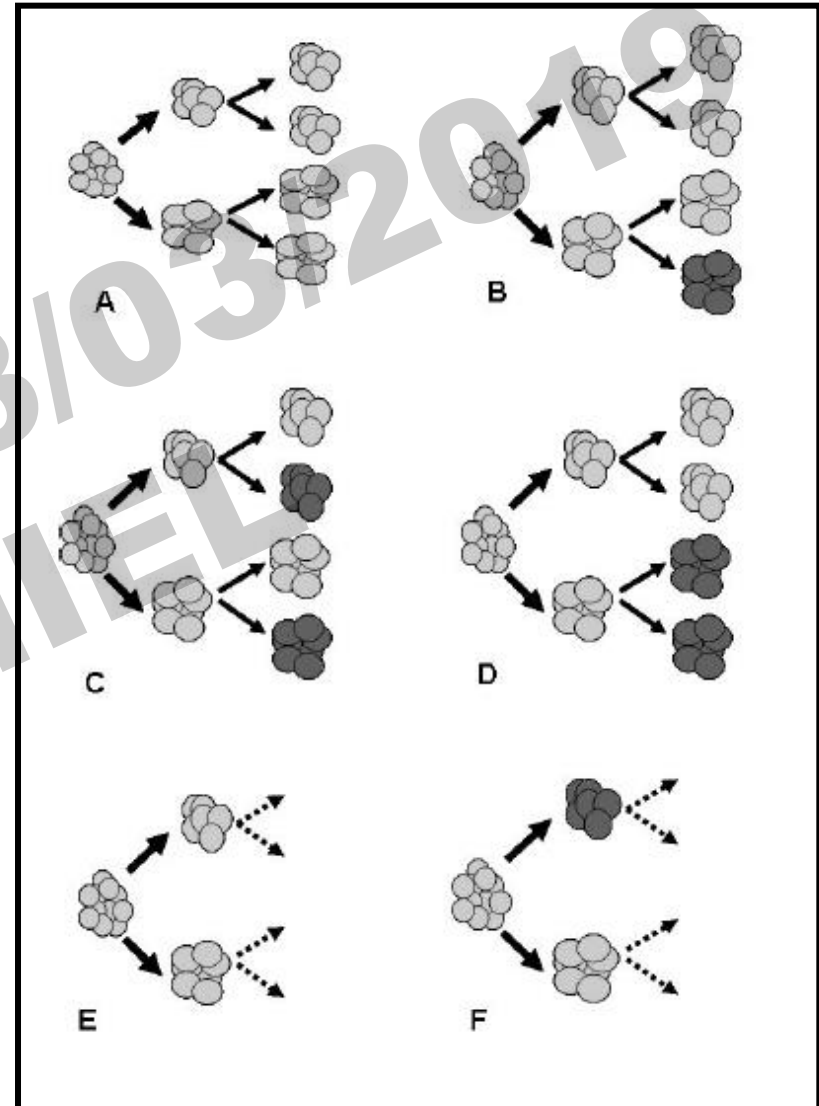


- Chorionicité homogène en intra familial (MC ou DC)
➡ Gènes de prédisposition différents?

Polyembryonie, Triplets et Quadruplets Monozygotes



- Certaines espèces d'Armadillos (genre *Dasypus*)
- Quadruplets MZ
- Implantation tardive de l'embryon (2-3 mois de transport dans l'ovydut)
- Favorise l'altruisme



Blickstein and Keith. *Twin Res Hum Genet* 2006

Loughry et al. *American Scientist* 1998

Mécanismes de la Division Embryonnaire

- Fréquence (remarquablement) constante 3,5 à 4/1000
- Augmentée par la PMA ↗
- **Aucun avantage sélectif (mortalité et morbidité augmentées)**

Hypothèses

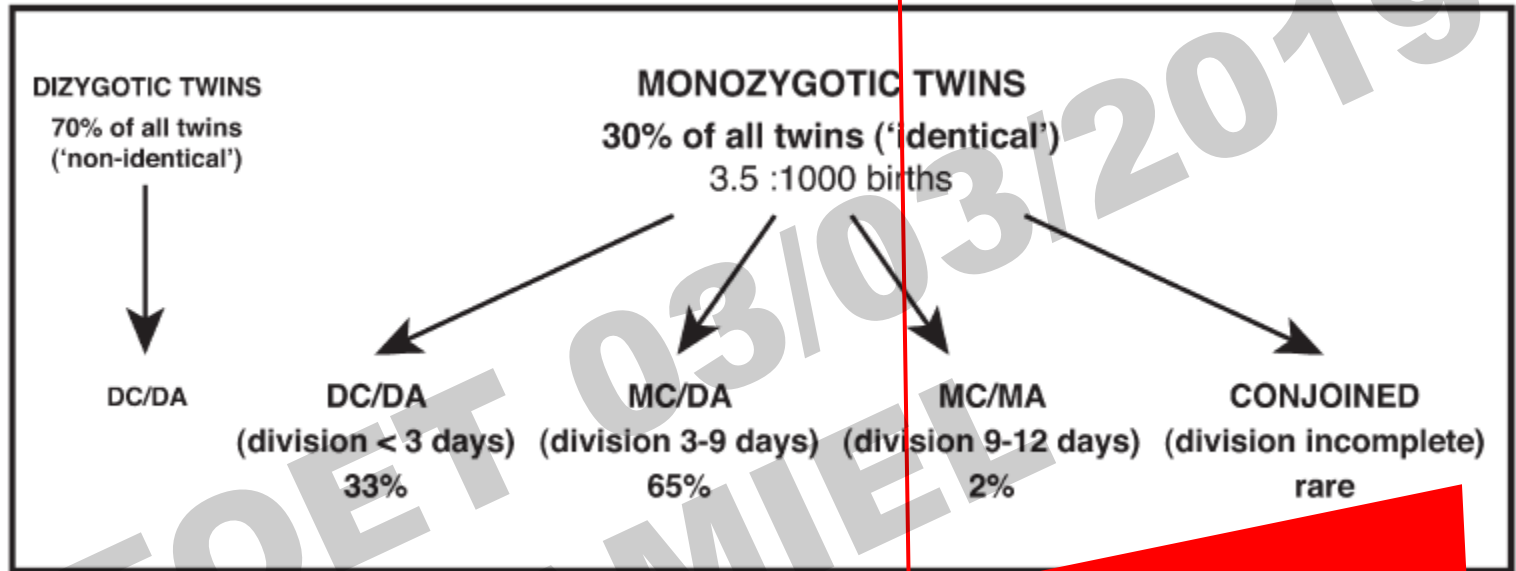
- « Répulsion » cellulaire
- Axes embryonnaires co-dominants
- Niveau de calcium embryonnaire abaissé
- Herniation du blastomère

Grossesse Gémellaire / Mortalité et Morbidité Néonatale

- Risque de prématurité (<37SA) x9
- Risque de mortalité néonatale x7
(Blondel B. *Arch Pediatr* 2004)
- Syndrome transfuseur-transfusé, 10% des MZ
- Risque de malformation congénitale augmenté
MZ >>> DZ
- Risque de Déformation augmenté

Malformations Cardiaques Congénitales

Singleton



8/1000

~ 16/1000

~ 16/1000

7/100

75/100

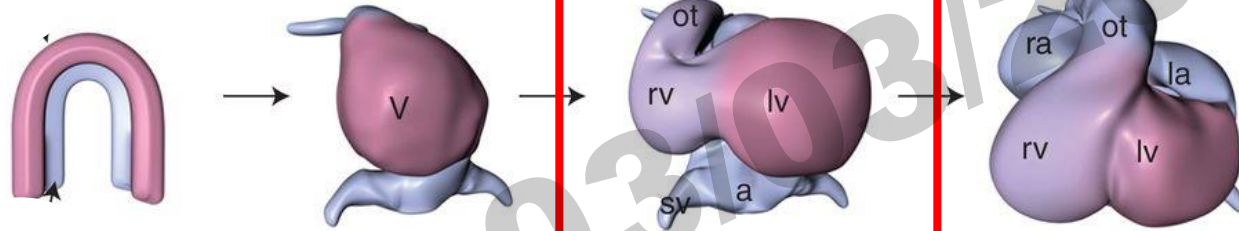
Théorique

VSD +++
Autres

+ Risque d'hétérotaxie

L'augmentation du risque de CHD des jumeaux monozygotes est fortement influencé par le type de gémellité

The Heart is the First Organ to Break the Bilateral L/R Symmetry of the Embryo



Stage: Cardiac crescent

Linear heart tube

Looping heart

Chamber formation

Mouse embryo day: E7.5
Human embryo day: Day 15

E8
Day 20

E9
Day 28

E10
Day 32

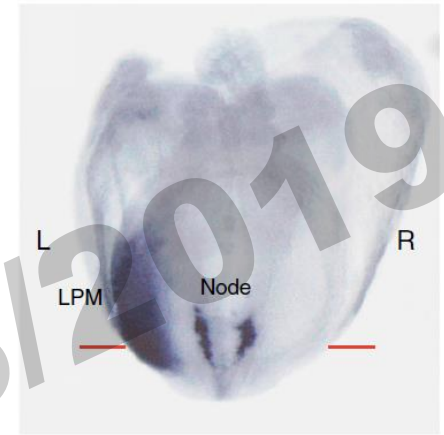
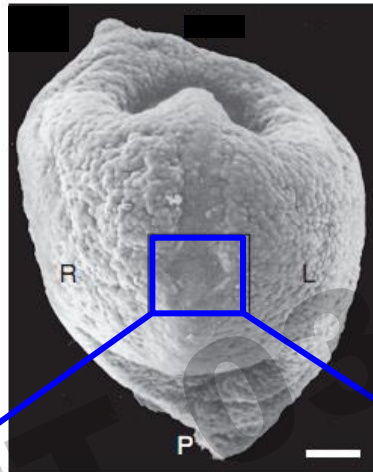
Early chambers form
Looping to the right

Adapted from Bruneau BG. *Nature* 2008

HT ~ 3% of all Congenital Heart Defect cases

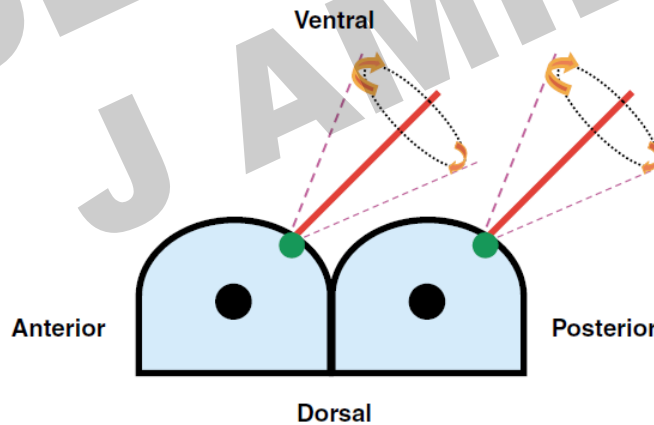
Left/Right Determination

Kartagener syndrome
is a
Primary **ciliary** dyskinesia



Asymmetric expression of
the *Nodal* signaling pathway

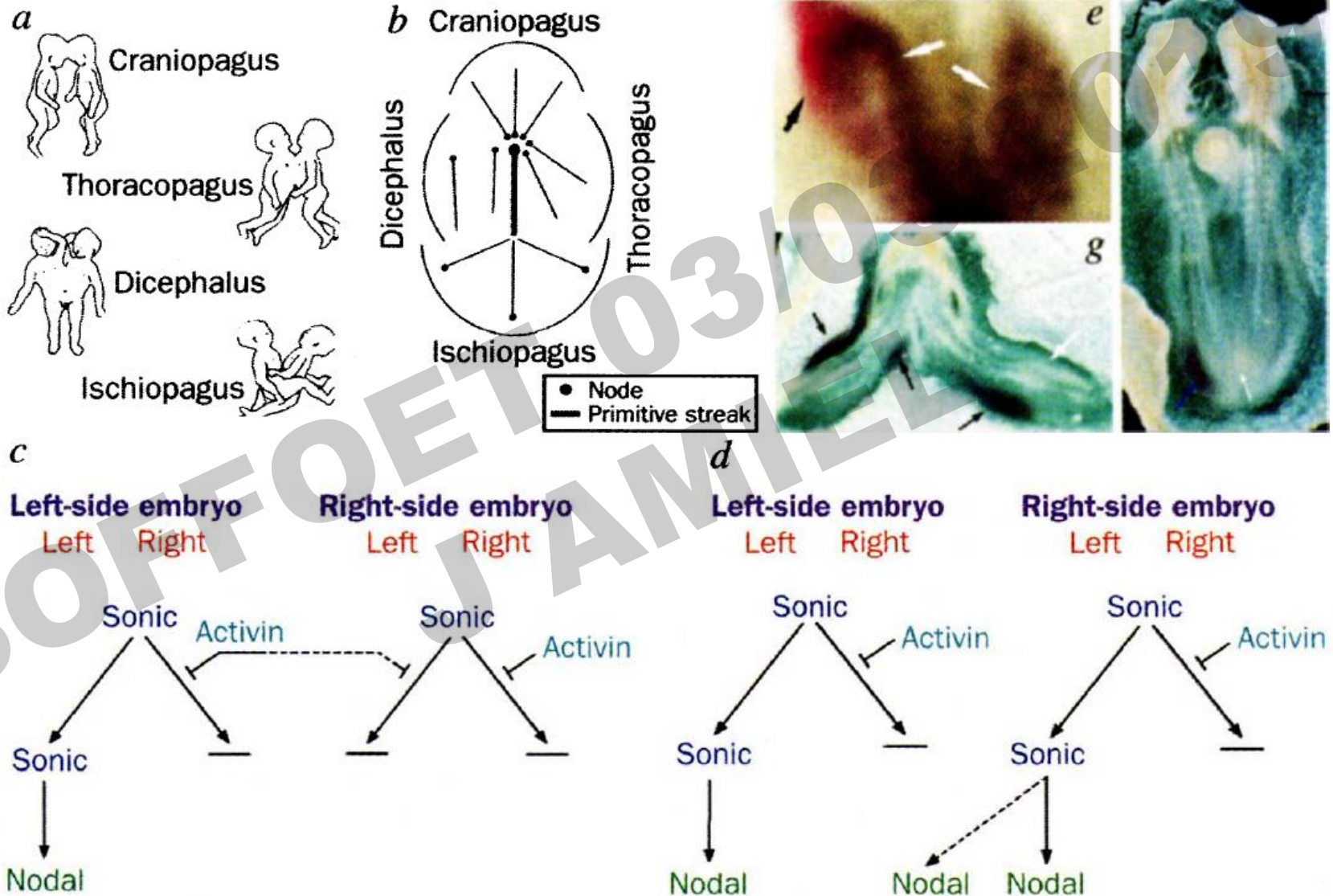
Primitive Node



Unidirectional leftward flow

Shiratori and Hamada. *Development* 2006

Laterality Defects in Conjoined Twins



Cardiopathies et Grossesses Gémellaires

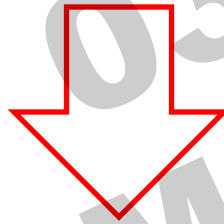
- Défaut de latéralité ↗ / population générale
- Discordance observée entre les jumeaux dans la majorité des cas
- Fausses discordances et spectre de cardiopathies conotruncales

Rôles respectifs de la génétique et de l'environnement dans l'augmentation du risque chez les jumeaux?

Rôle majeur de l'hémodynamique

Jumeaux Monozygotes et Clonage

MZ concordants vs discordants

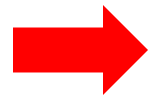


Contributions respectives de la génétique
et
de l'environnement

Etudes de jumeaux en génétique

Etude de Jumeaux : Génétique vs Environnement

- Comparaison de concordance entre jumeaux MZ et DZ pour un trait
- Génétique / Environnement partagé / Environnement unique



Estimation de l'héritabilité

- Une corrélation $\neq 1$ chez jumeaux MZ suggère l'effet de facteurs d'environnement.
- Une corrélation plus élevée chez les jumeaux MZ que chez les jumeaux DZ suggère l'effet de facteurs génétiques

L'héritabilité ne dit rien sur la transmission génétique du trait

Etude de Jumeaux : Génétique vs Environnement

- Comparaison de concordance entre jumeaux MZ et DZ pour un trait
- Génétique / Environnement partagé / Environnement unique

 Estimation de l'héritabilité

Tableau 16.1 Héritabilité dans les principaux troubles psychiatriques de l'enfant et l'adolescent.

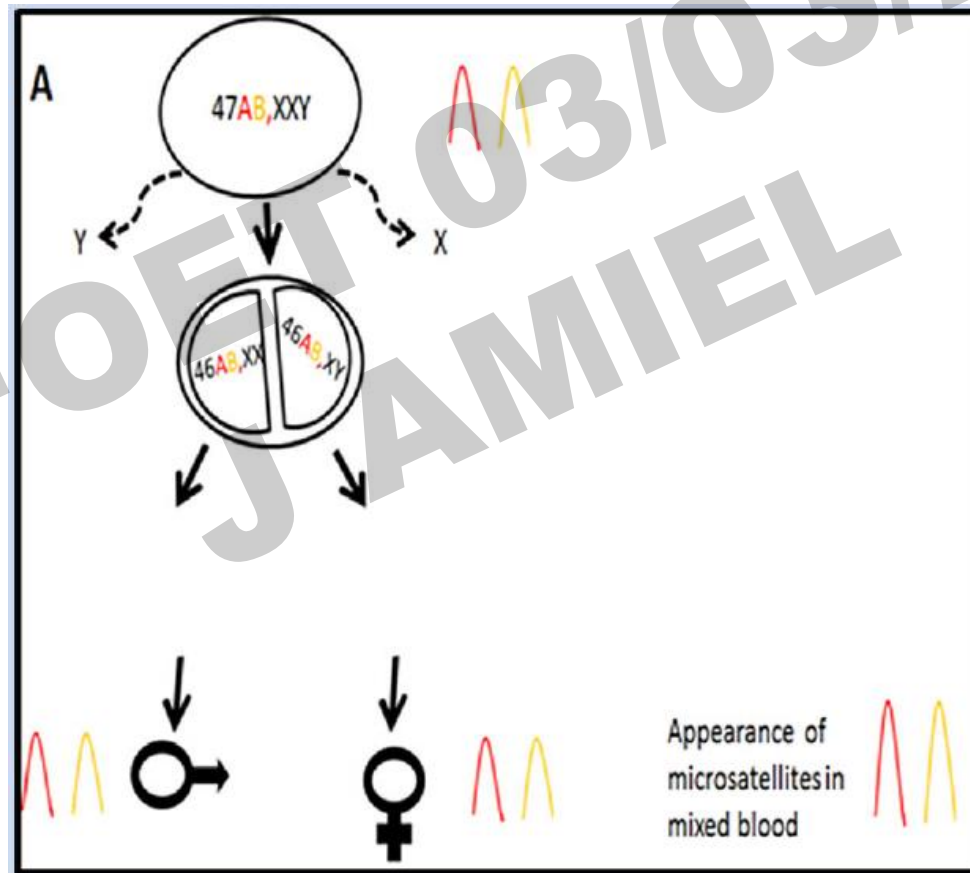
Trouble psychiatrique	Taux concordance MZ	Taux concordance DZ	Héritabilité estimée
Autisme	60-90 %	5-10 %	0,90
TDAH	70-80 %	20-30 %	0,70-0,80
Schizophrénie	20-60 %	10-20 %	0,50-0,80
Trouble bipolaire	40-60 %	4-9 %	0,60-0,80
TOC	45-70 %	10-25 %	0,50
Anorexie	45-55 %	0-5 %	0,50-0,60
Trouble des conduites	40-60 %	10-40 %	0,35-0,40
Dépression	20-35 %	10-15 %	0,40
Troubles anxieux	15-25 %	10-15 %	< 0,40

MZ : monozygote ; DZ : dizygote ; TDAH : trouble déficit de l'attention avec hyperactivité ; TOC : trouble obsessionnel compulsif.

(Les jumeaux et leur pédiatre. Progrès en Pédiatrie 2009)

Jumeaux MZ Discordants

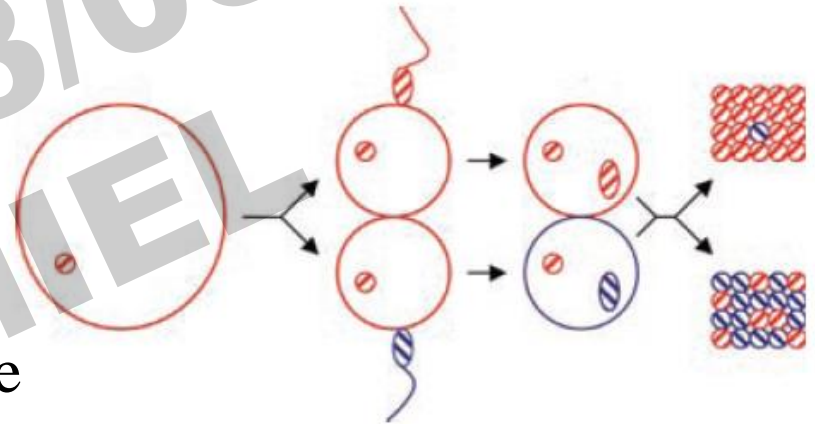
- Grossesse MC, DA, 2 sexes différents ?

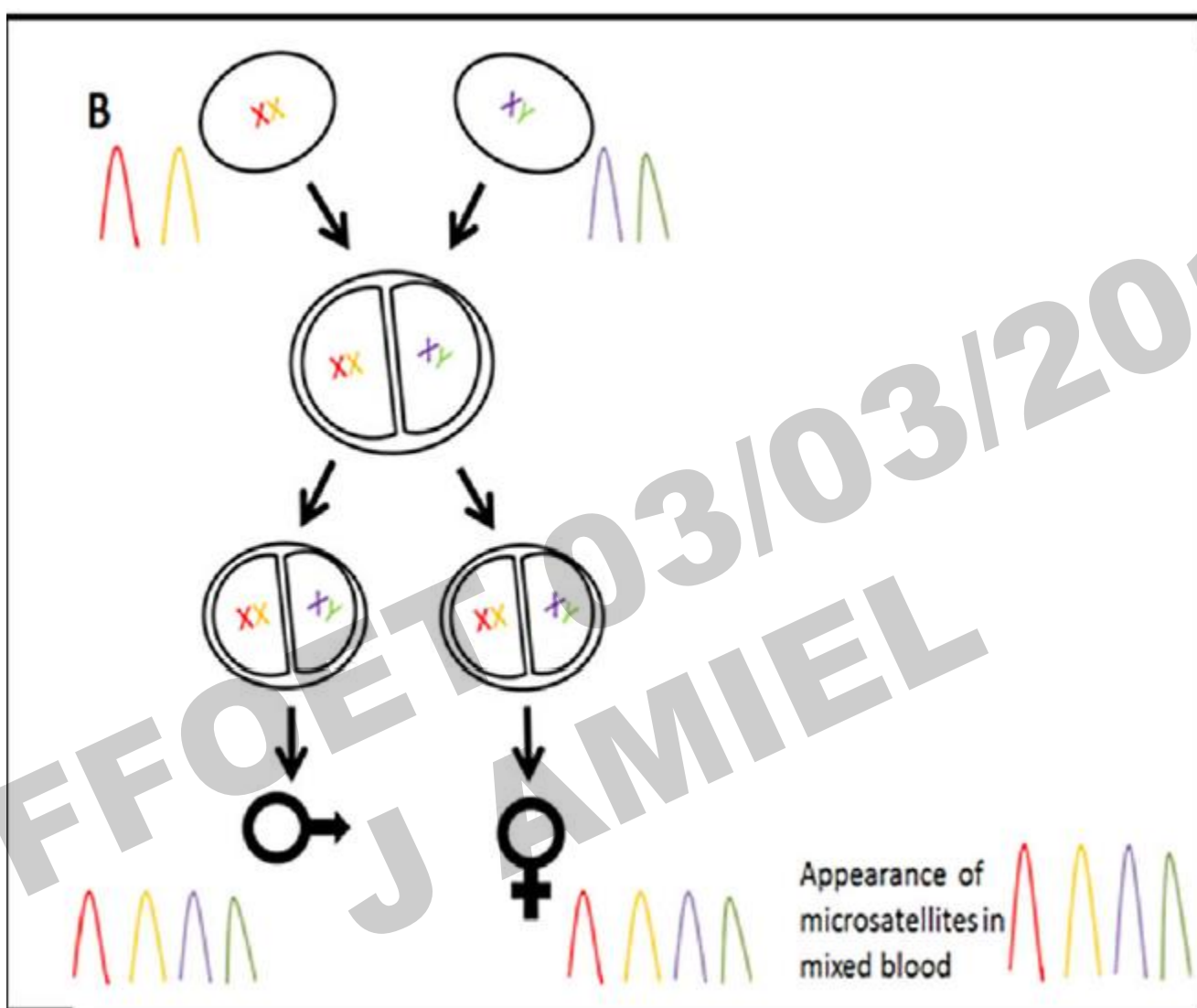


Gémellarité vs Chimérisme

Organisme résultant de 2 (ou plus) populations cellulaires
résultant de zygotes différents
(à distinguer de la mosaïque)

- Jumeaux MC non-identiques
- Sous estimation
- MC de sexes opposés
- La majorité est au moins trigamétique
 - Fécondation du 1er globule polaire
 - Fécondation du 2ème globule polaire
 - Parthénogénèse et clivage de l'ovocyte





Sex-Discordant Monozygotic Twins with Blood and Tissue Chimerism

David Rodriguez-Buritica,^{1,2*} Kitiwan Rojnueangnit,^{3,2} Ludwine M. Messiaen,² Fady M. Mikhail,² and Nathaniel H. Robin²

Jumeaux Monozygotes et Clonage

- MZ concordants

La règle pour les maladies Mendéliennes à gène connu
Mais l'expression reste variable

2^{ème} évènement somatique (STB)



? (Alagille, del22q11.2)

- CNV / mutation post méiotique chez un jumeau (mosaïque)
- Effet stochastique
- Epigénétique

Phenotypically Concordant and Discordant Monozygotic Twins Display Different DNA Copy-Number-Variation Profiles

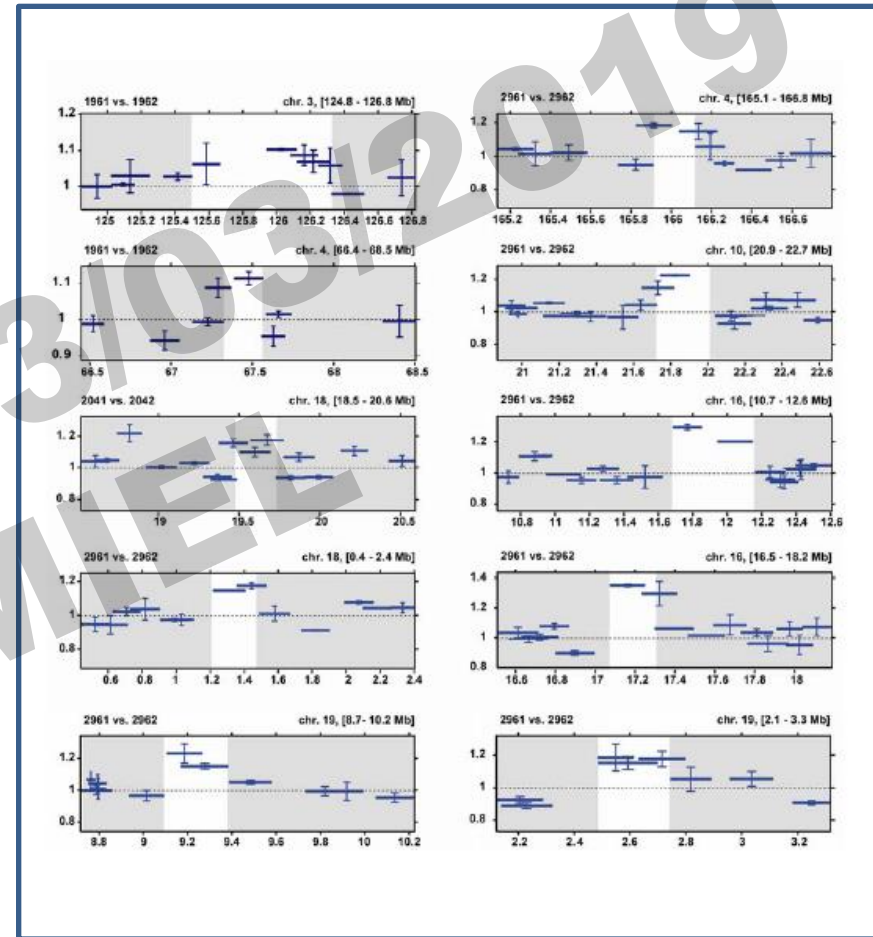
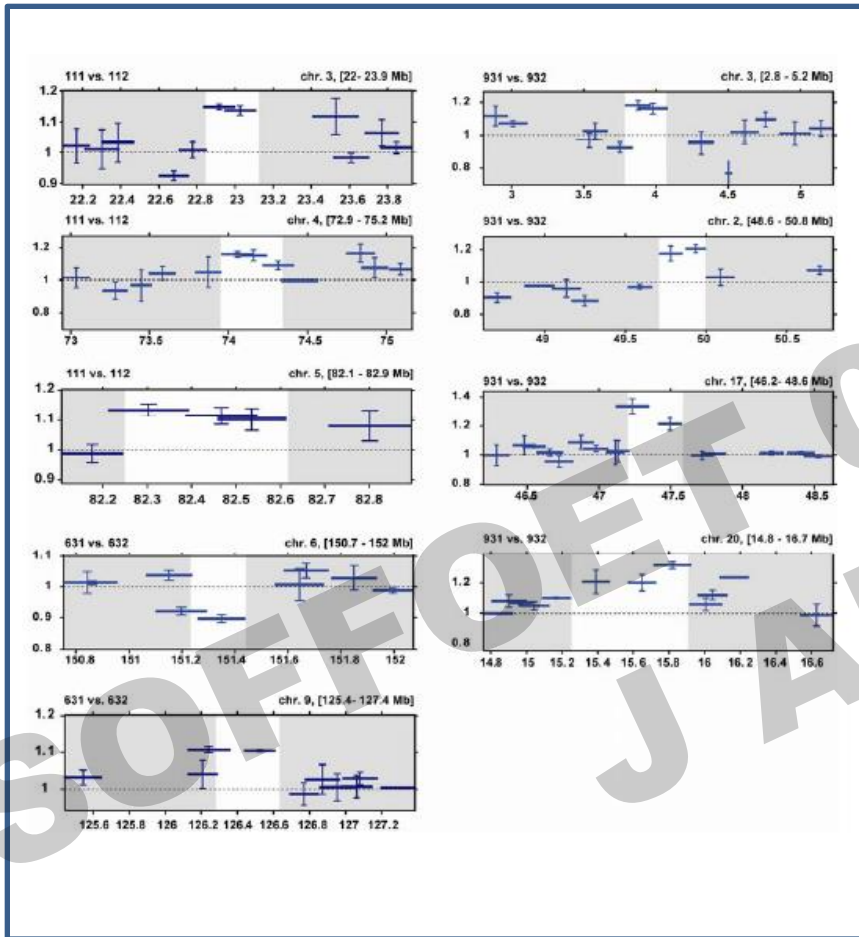
Carl E.G. Bruder,^{1,*} Arkadiusz Piotrowski,¹ Antoinet A.C.J. Gijsbers,^{2,3} Robin Andersson,⁴ Stephen Erickson,⁵ Teresita Diaz de Ståhl,⁶ Uwe Menzel,⁶ Johanna Sandgren,⁷ Desiree von Tell,¹ Andrzej Poplawski,¹ Michael Crowley,¹ Chiquito Crasto,¹ E. Christopher Partridge,¹ Hemant Tiwari,⁵ David B. Allison,^{1,5} Jan Komorowski,⁴ Gert-Jan B. van Ommen,^{2,3} Dorret I. Boomsma,⁸ Nancy L. Pedersen,⁹ Johan T. den Dunnen,^{2,3} Karin Wirdefeldt,⁹ and Jan P. Dumanski^{1,6}

Am J Hum Genet 2008

- 19 paires de jumeaux
(10 sains et concordants, 9 discordants pour maladie neurodégénérative)
- ADN extrait de sang
- tude pangénomique sur 2 plateformes de CGH

Jumeaux Discordant

Jumeaux Concordant

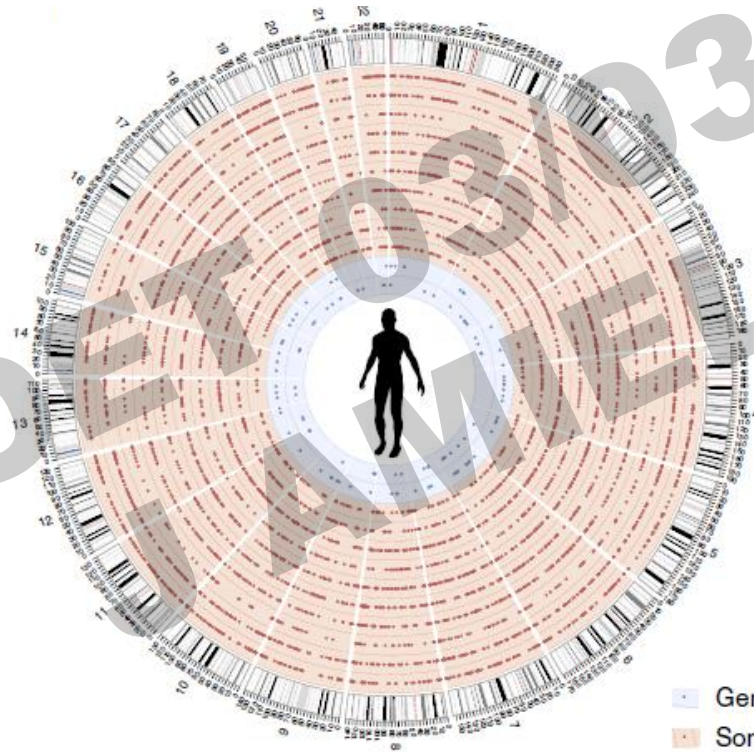


CNVs dans les 2 groupes

Plus de variabilité inter jumeaux chez les discordants

SNPs Post-Zygotiques

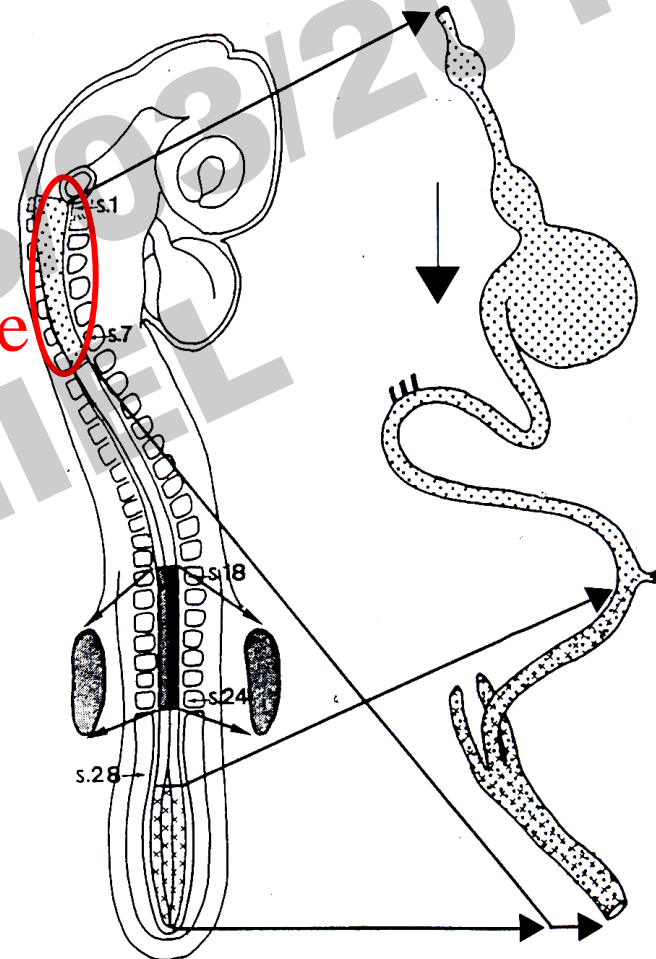
The results indicate that the somatic mutation rate is almost two orders of magnitude higher than the germline mutation rate



Effet stochastique

- Surestimation des MZ discordants (DC de même sexe = MZ)
- Maladie de Hirschsprung

CN vagale



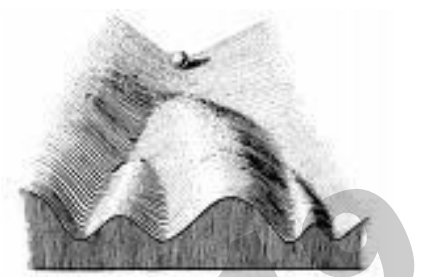
- Expression variable de cardiopathies d'un même champs

N. Le Douarin, C. Kalcheim.
The neural crest (1999)

Effet Stochastique et Développement

- Répartition variable des taches d'hypopigmentation chez souris piebald ou piebald lethal au sein d'une lignée pure (Pavan 1994)
- Modèle mathématique dans les malformations cardiaques (Kurnit 1987)
- Circonvolutions cérébrales 2aires différentes en IRM chez jumeaux MZ des 2 sexes

Epigénétique



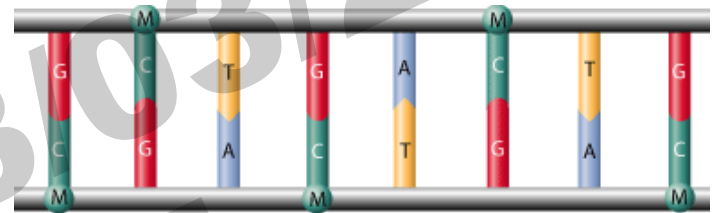
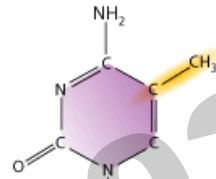
- Modifications de la chromatine n'impliquant pas la séquence de l'ADN en soit, responsable d'une régulation de l'expression des gènes.
- Impliquée dans de nombreux processus
 - Développement et différenciation cellulaire
 - Inactivation du chromosome X
 - Empreinte parentale
 - Cancer et autres pathologies...

Dr Frédéric Brioude

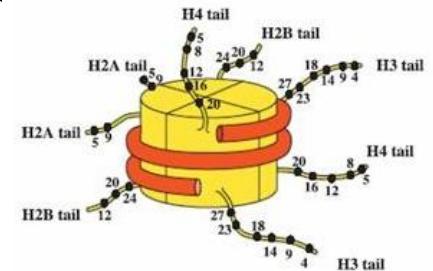
Explorations Fonctionnelles Endocrinienne Hôpital Trousseau,
Inserm UMR_S938 Centre de Recherche Saint Antoine

Marques épigénétiques

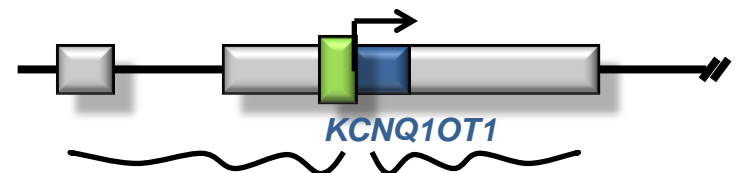
- Méthylation de l'ADN



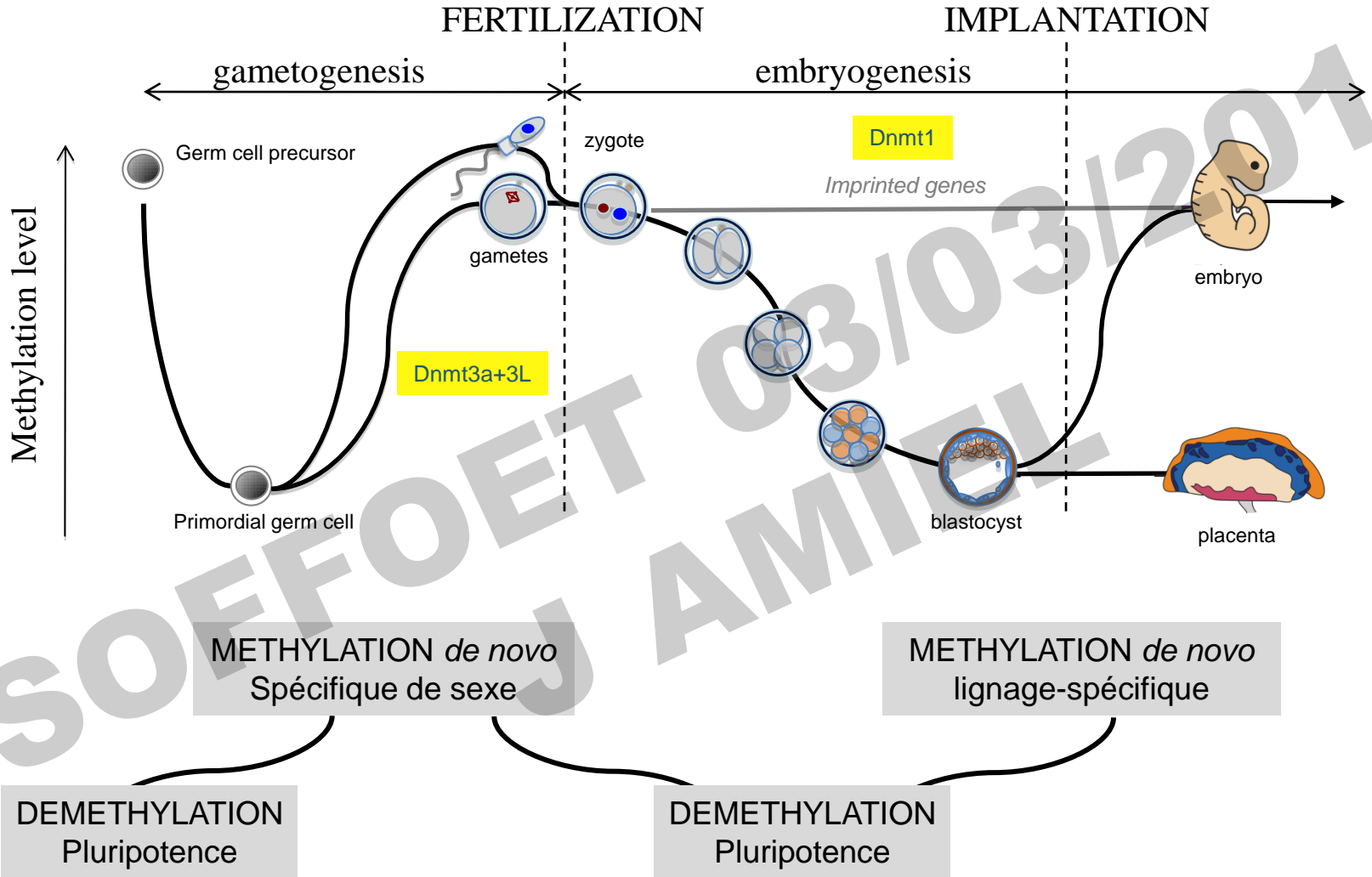
- Modification des queues des histones



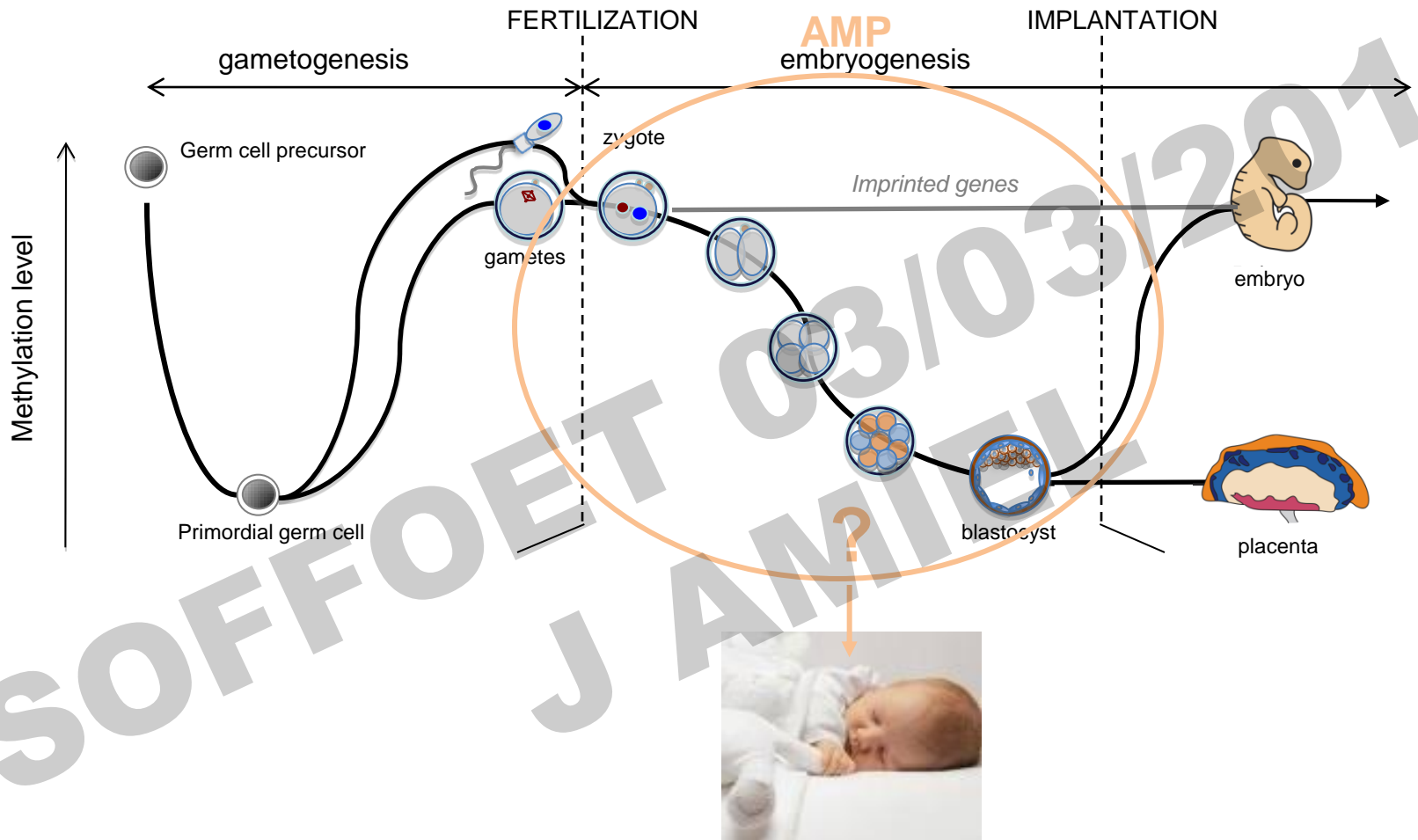
- Longs ARN non codant



Méthylation de l'ADN et développement des mammifères



Méthylation de l'ADN et développement des mammifères



Méthylation et Empreinte Parentale

Beckwith-Wiedemann (SBW)

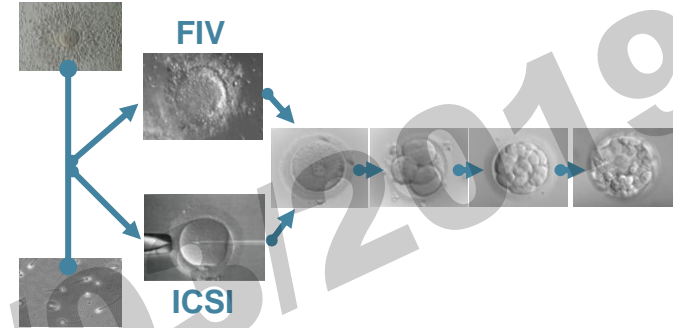
- Macrosomie à PC conservé
- Hemihypertrophie
- Macroglossie
- Omphalocoele
- Angiome plan frontal
- Dysplasie de l'oreille
- Hypoglycémies
- Risque tumoral augmenté (tumeur de Wilms)
- Incidence de 1/15 000
- Sexe ratio 1:1



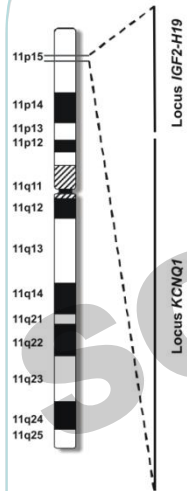
(Collection de R. Gorlin)

Assistance Médicale à la Procréation et Anomalies de Méthylation

Augmentation des pathologies liées à l'empreinte parentale



11p15.5 BWS



- Lim *et al.* 2009
- Gomes *et al.* 2007
- Doornbos *et al.* 2007
- Bowdin *et al.* 2007
- Sutcliffe *et al.* 2006
- Rossignol *et al.* 2006
- Chang *et al.* 2005
- Halliday *et al.* 2004
- DeBaun *et al.* 2003
- Gicquel *et al.* 2003
- Maher *et al.* 2003
- Bonduelle *et al.*, 2002
- Olivennes *et al.*, 2001
- Sutcliffe *et al.*, 1995

87 cas



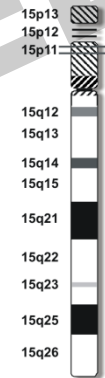
SRS

- Douzgou *et al.*, 2008
- Kagami *et al.* 2007
- Bliek *et al.* 2006
- Kallen *et al.* 2005
- Svensson *et al.* 2005

6 cas



15q11-13



AS

- Ludwig *et al.* 2005
- Orstavik *et al.* 2003
- Cox *et al.* 2002

4 cas



PWS

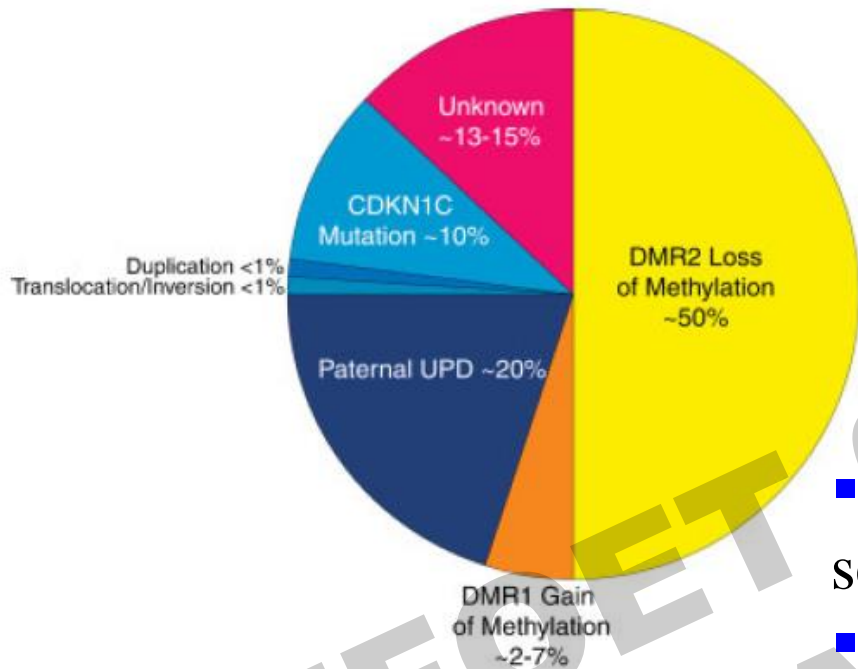
- Kallen *et al.* 2005
- Sutcliffe *et al.* 2006
- Doornbos *et al.* 2007

5 cas



D'après P. Fauque

Jumeaux Monozygotes Discordants et SBW



- Excès de grossesse gémellaire MZ de sexe féminin
- Excès de γ issues de PMA
- Perte de méthylation au locus DMR2
- Phénotypes discordants

Jumeaux Monozygotes Discordants

La gémellité prédispose
aux anomalies de méthylation

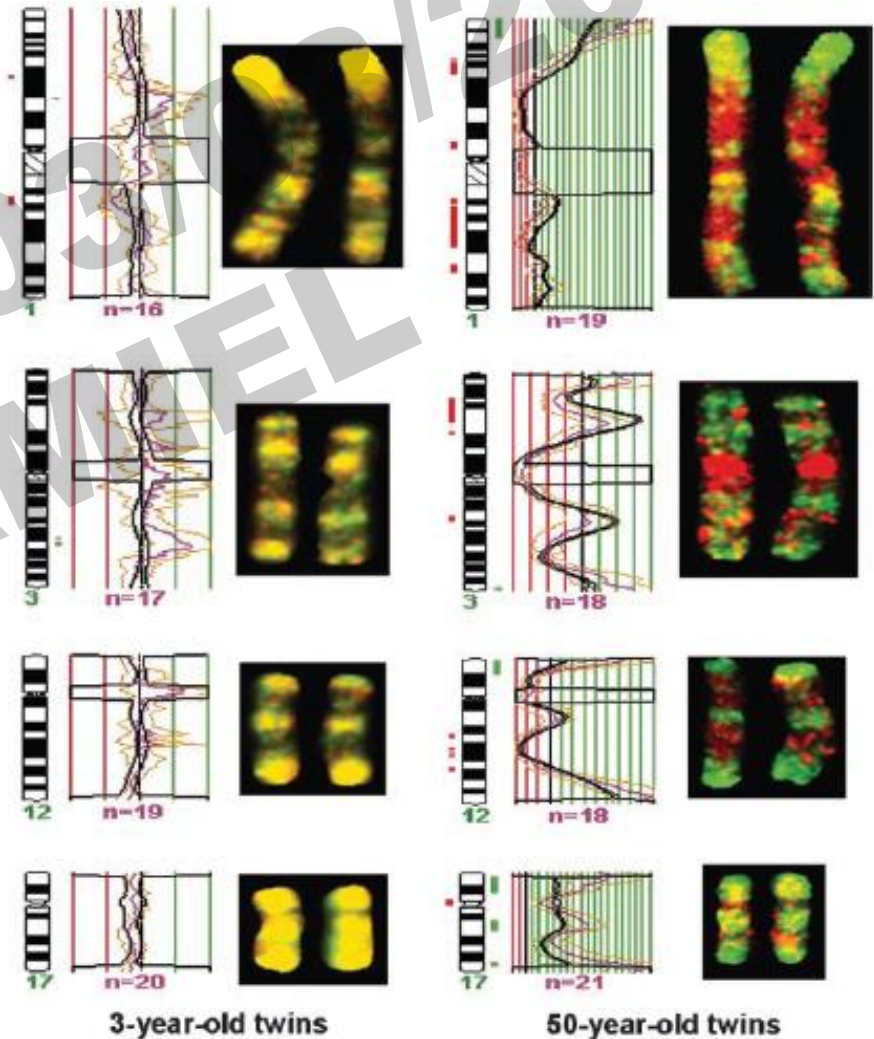
L'anomalie épigénétique augmente
le risque de gémellité

Phénomènes d'empreinte et inactivation de l'X sont
des événements synchrones au cours du développement

Epigénétique au Cours du Temps

Variations inter jumeaux MZ augmentent avec

- l'environnement non partagé
- l'âge



Discordances d'origine génétique entre jumeaux MZ

Petit catalogue théorique

- Anomalie chromosomique, ou correction d'aneuploïdie post zygotique (surtout gonosomes; ex 46,XY / 45,X)
- Lyonisation de l'X chez ♀ MZ
- SNP(s) et CNV(s) post zygotique
- Pathologie de l'empreinte en mosaïque (BWS)
- Maladie mitochondriale et hétéroplasmie



De novo single-nucleotide and copy number variation in discordant monozygotic twins reveals disease-related genes

13 Jumeaux MZ discordants

WES trio – CGH array



CNVs et SNPs post zygotics discordants



CNVs et SNPs hérités / *de novo* concordants



Expressivité variable
(pathologies psychiatriques)

Pas si simple ...

- La discordance est la règle chez les MZ dans :
 - les dysgénésies thyroïdiennes (et ceci pour les 2 sexes)
 - le syndrome de Beckwith-Wiedemann
- Concordance faible pour certaines malformations
 - maladie de Hirschsprung (~ la moitié des MZ rapportés)
 - hernie diaphragmatique (8/20 paires rapportées)

...

(Poher BR. *Am J Med Genet* 2005)

Les jumeaux MZ ne sont pas identiques